

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-76526

(43) 公開日 平成7年(1995)3月20日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 47/14	E			
9/06	F			
9/70	3 6 3			
31/165	A C F	9454-4C		
31/19	A A F	9454-4C		

審査請求 未請求 請求項の数15 O L (全 16 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平5-220804

(22) 出願日 平成5年(1993)9月6日

(71) 出願人 000176338

三生製薬株式会社

東京都文京区本郷3丁目5番4号

(72) 発明者 大森 啓司

埼玉県本庄市今井1034-1 三生製薬社宅
2-2

(72) 発明者 坂之上 和穂

埼玉県本庄市今井1034-1 三生製薬社宅
1-3

(72) 発明者 吉田 光宏

埼玉県本庄市900-10

(74) 代理人 弁理士 古谷 馨 (外3名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 乳酸エステルを含有する経皮吸収製剤

(57) 【要約】

【目的】 皮膚に対する薬物の吸収及び透過を大幅に改善する吸収促進剤を含有する経皮吸収製剤の提供。

【構成】 通常用いられる外用基剤と、不整脈用剤、気管支拡張剤、血管拡張剤、抗不安剤、抗てんかん剤、消炎鎮痛剤、利尿剤、抗ヒスタミン剤、血圧降下剤、局所麻酔剤、消化性潰瘍剤、鎮けい剤、麻痺性鎮痛剤及び骨格筋弛緩剤のうちの少なくとも何れか一つを含む薬物と、炭素数12~18の脂肪族アルコールの乳酸エステルとを含有する経皮吸収製剤。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 基剤と、不整脈用剤、気管支拡張剤、血管拡張剤、抗不安剤、抗てんかん剤、消炎鎮痛剤、利尿剤、抗ヒスタミン剤、血圧降下剤、局所麻酔剤、消化性潰瘍剤、鎮けい剤、麻薬性鎮痛剤及び骨格筋弛緩剤のうちの少なくとも何れか一つを含む薬物と、炭素数12~18の脂肪族アルコールの乳酸エステルとを含有する経皮吸収製剤。

【請求項2】 不整脈用剤が、ベラパミル、アジマリ
ン、ピンドロール及びこれらの塩類のうちの少なくとも
何れか一つである請求項1記載の経皮吸収製剤。

【請求項3】 気管支拡張剤が、クロルブレンタリン及び
その塩類のうちの少なくとも何れか一つである請求項1
記載の経皮吸収製剤。

【請求項4】 血管拡張剤が、ニフェジピン、ニカルジ
ピン、ジルチアゼム及びこれらの塩類のうちの少なく
とも何れか一つである請求項1記載の経皮吸収製剤。

【請求項5】 抗不安剤が、ジアゼパム及びその塩類の
うちの少なくとも何れか一つである請求項1記載の経皮
吸収製剤。

【請求項6】 抗てんかん剤が、バルプロ酸及びその塩
類のうちの少なくとも何れか一つである請求項1記載の
経皮吸収製剤。

【請求項7】 消炎鎮痛剤が、ジクロフェナック及びそ
の塩類のうちの少なくとも何れか一つである請求項1記
載の経皮吸収製剤。

【請求項8】 利尿剤が、フロセミド及びその塩類のう
ちの少なくとも何れか一つである請求項1記載の経皮吸
収製剤。

【請求項9】 抗ヒスタミン剤が、シアロヘプタジン、
クロルフェニラミン、クレマスチン及びこれらの塩類の
うちの少なくとも何れか一つである請求項1記載の経皮
吸収製剤。

【請求項10】 血圧降下剤が、カプトプリル、アテノ
ロール及びこれらの塩類のうちの少なくとも何れか一つ
である請求項1記載の経皮吸収製剤。

【請求項11】 局所麻酔剤が、リドカイン及びこれら
の塩類のうちの少なくとも何れか一つである請求項1記
載の経皮吸収製剤。

【請求項12】 消化性潰瘍剤が、ラニチジン及びこれ
らの塩類のうちの少なくとも何れか一つである請求項1
記載の経皮吸収製剤。

【請求項13】 鎮けい剤が、イナベリゾン、(R)-(-)-
2-メチル-3-ピロリジン-1-(4-トリフルオロメチル)-1-ア
ン及び
これらの塩類のうちの少なくとも何れか一つである請求
項1記載の経皮吸収製剤。

【請求項14】 炭素数12~18の脂肪族アルコールの乳
酸エステルが、乳酸ラウリル、乳酸ミリスチルまたは乳
酸セチルのうちの少なくとも何れか一つを含むものであ
る請求項1記載の経皮吸収製剤。

2

【請求項15】 薬物の配合比が、基剤100重量部に対
して0.5~25重量部であり、乳酸エステルの配合比が、
基剤100重量部に対して1~30重量部である請求項1記
載の経皮吸収製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、薬物の経皮吸収性を高
める吸収促進剤を含有せしめた経皮吸収製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】近年、薬物（生理活性物質）を皮膚を介
して吸収させる、いわゆる経皮吸収製剤が注目され、種
々の薬物の経皮吸収が検討されてきている。このような
経皮吸収製剤は、従来の経口投与法に比べ、

①肝臓での初回通過効果を回避できる

②薬物の皮膚透過速度がコントロールされるので、持続
的で一定の血中濃度を維持できる③投与が視覚的に確認可能で、投与中断などの調節が可
能である④投与回数及び投与量の減少と、副作用の軽減が可能で
ある
などの長所を有する。

【0003】一方、薬物には皮膚を透過しにくいものが
多く、たとえ透過しても薬理作用を発現するのに十分な
量を吸収し得ない場合がほとんどである。その原因とし
ては、例えば、皮膚表面の角質層がバリアーとなって薬
物の透過を妨げ、ひいては薬効を発揮し得る十分な量が
吸収されないことなどが挙げられる。そのため、一般的
には、角質層のバリアー機能を弱める働きを有する吸収
促進剤を製剤に添加して吸収を高めようとする試みがな
されている。また、既に経皮投与で用いられている薬物
であっても、吸収促進剤を用いてさらにその経皮吸収性
を高めることにより、当該薬物の生物学的利用性が改善
され、ひいては治療効果を向上させることとなり臨牀的
に意義がある。

【0004】しかしながら、一般に従来の吸収促進剤
は、その効果が大きいものほど皮膚あるいは粘膜等に対
する刺激が強く、安全性が懸念されるため、自ずとその
使用制限せざるを得ないのが現状である。また、一般的
に吸収促進剤は、あらゆる薬物に対して促進効果がある
とはいえず、薬物の種類によりその吸収促進効果の高
低差が認められた。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、上記課題を
解決するものであり、その目的とするところは、従来の
吸収促進剤の課題である安全性の確保を前提に、目的薬
物と、皮膚を介して目的薬物をその薬物の薬効が発揮さ
れる程度の血中濃度または組織内濃度まで吸収させ得る
経皮吸収促進剤とを含有する経皮吸収製剤を提供するこ
とにある。

50 【0006】

3

【課題を解決するための手段】本発明者らは、薬物の経皮吸収を促進する効果を発揮し得る添加剤を見出すべく鋭意検討した結果、化粧品等で保湿剤として広く使用され、安全性も認められている炭素数12~18の脂肪族アルコールの乳酸エステルを配合することにより、当該薬物の皮膚透過性が著しく改善されることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0007】本発明の経皮吸収製剤に用いられる炭素数12~18の脂肪族アルコールの乳酸エステルとしては、乳酸ラウリル、乳酸ミリスチルまたは乳酸セチルが好ましい。本発明の経皮吸収製剤に使用されている乳酸エステルは、経皮吸収性が不良な広範囲の薬物に使用できる。例えば、ベラパミル、アジマリン、ピンドロールなどの不整脈用剤、クロルブレンナリンなどの気管支拡張剤、ニフェジピン、ニカルジピン、ジルチアゼムなどの血管拡張剤、ジアゼパムなどの抗不安剤、バルプロ酸などの抗てんかん剤、ジクロフェナックなどの消炎鎮痛剤、フロセミドなどの利尿剤、シプロヘプタジン、クロルフェニラミン、クレマスチンなどの抗ヒスタミン剤、カプトプリル、アテノロールなどの血圧降下剤、リドカインなどの局所麻酔剤、ラニチジンなどの消化性潰瘍剤、イナベリゾン、(R)-(-)-2-ホルミル-3-ピロリジン-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-プロパノン((R)-(-)-2-methyl-3-pyrrolidino-1-(4-trifluoromethylphenyl)-1-propanone))などの鎮けい剤、麻薬性鎮痛剤、骨格筋弛緩剤及びこれらの塩類などが挙げられる。

【0008】また、本発明の経皮吸収製剤中における炭素数12~18の脂肪族アルコールの乳酸エステルの配合量は、基剤100重量部に対する重量比で1~30の範囲とするのが好ましく、上記薬物の配合量は、基剤100重量部に対する重量比で0.5~25の範囲とするのが好ましい。

【0009】本発明の経皮吸収製剤の剤形は、特に限定されないが、テープ製剤(アラスターを含む)、パッチ剤、パップ剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤等の剤形が好ましい。

【0010】本発明の経皮吸収製剤に用いられる基剤は、通常使用される基剤であれば特に限定されないが、剤形によって異なる。本発明にかかわる製剤は通常の方法によって製造される。

【0011】本発明の経皮吸収製剤がテープ製剤、パッチ剤である場合の基剤としては、これらの製剤を常温で、皮膚表面に長時間固定し得る程度の粘着力を有するもの、例えば、アクリル系粘着剤、ゴム系粘着剤、シリコン系粘着剤などが使用される。

【0012】アクリル系粘着剤としては、特に炭素数4~18の脂肪族アルコールと、アクリル酸あるいはメタクリル酸とから得られる、アクリル酸アルキルエステルあるいはメタクリル酸アルキルエステルの重合体、あるいは上記のアクリル酸アルキルエステルあるいはメタクリル酸アルキルエステルとその他の官能性モノマーとの共

4

重合体が好適に使用される。かかるアクリル酸アルキルエステルあるいはメタクリル酸エステルとしては、アクリル酸ブチル、アクリル酸イソブチル、アクリル酸ヘキシル、アクリル酸オクチル、アクリル酸2-エチルヘキシル、アクリル酸イソオクチル、アクリル酸デシル、アクリル酸イソデシル、アクリル酸ラウリル、アクリル酸ステアリル、メタクリル酸ブチル、メタクリル酸イソブチル、メタクリル酸2-エチルヘキシル、メタクリル酸イソオクチル、メタクリル酸デシル、メタクリル酸イソデシル、メタクリル酸ラウリル、メタクリル酸ステアリルなどが例示される。また、上述したその他の官能性モノマーは、水酸基を有するモノマー、カルボキシル基を有するモノマー及びアミド基を有するモノマーに分類され、水酸基を有するモノマーとしては、2-ヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシプロピルアクリレート、2-ヒドロキシエチルメタクリレート、ヒドロキシプロピルメタクリレートなどが挙げられる。カルボキシル基を有するモノマーとしては、アクリル酸、メタクリル酸などの α 、 β -不飽和カルボン酸、マレイン酸ブチルなどのマレイン酸モノアルキルエステル、マレイン酸、フマル酸、クロトン酸などがあり、そのほか無水マレイン酸もマレイン酸と同様の共重合体を形成し得るので使用される。アミド基を有するモノマーとしては、アクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、ジエチルアクリルアミド、などのアルキルアクリルアミドあるいはアルキルメタクリルアミド、ブトキシメチルアクリルアミド、エトキシメチルアクリルアミドなどのアルキルエーテルメチロールアクリルアミドあるいはアルキルエーテルメチロールメタクリルアミド、ダイアセトンアクリルアミド、ビニルピロリドンなどがある。また、上記以外の官能性モノマーとしては、酢酸ビニル、スチレン、 α -メチルスチレン、塩化ビニル、アクリロニトリル、エチレン、プロピレン、ブタジエンなども使用される。

【0013】ゴム系粘着剤としては、天然ゴム、合成イソプレンゴム、ポリイソブチレン、ポリビニルエーテル、ポリウレタン、ポリイソブレン、ポリブタジエン、スチレン-ブタジエン共重合体、スチレン-イソブレン共重合体、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体などが使用される。

【0014】シリコン系粘着剤としては、ポリオルガノシロキサンなどのシリコンゴムが好適に使用される。

【0015】また、上記粘着基剤中には、必要に応じて各種の配合剤を添加してもよい。かかる配合剤としては、例えばロジン系樹脂、ポリテルペン樹脂、クロマニ-インデン樹脂、石油系樹脂、テルペンフェノール樹脂などの粘着付与剤、液状ポリブテン、鉱油、ラノリン、液状イソブチレン、液状ポリアクリレートなどの可塑剤、充填剤、老化防止剤などが挙げられる。

【0016】本発明の経皮吸収製剤がパップ剤である場

5

合の基剤としては、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、コーンスターチ、トラガントガムなどの天然ポリマー、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースなどのセルロース系ポリマー、デキストリン、カルボキシメチルデンアンなどのデンアン系ポリマー、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸ナトリウム、メトキシエチレン-無水マレイン酸共重合体、ポリビニルエーテル、ポリビニルピロリドンなどの合成ポリマーが使用される。また、これらの基剤には、必要に応じて精製水や、グリセリン、プロピレングリコールなどの多価アルコール系の保湿剤、カオリン、ベントナイト、亜鉛華、二酸化チタンなどの無機充填剤、粘度調整剤、架橋剤、老化防止剤などが添加されていてもよい。

【0017】本発明の経皮吸収製剤が軟膏剤またはクリーム製剤である場合の基剤としては、ミツロウ、油脂、ラノリン、白色ワセリン、パラフィン、プラスチックベース、ゼレン50 μ （商品名）、高級脂肪酸、高級アルコール、乳化剤、マクロゴール、カルボキシビニルポリマーなどが使用される。また、これらの基剤には、必要に応じてクロタミトン、流動パラフィン、ミリスチン酸イソプロピル、セバシン酸ジエチルなどの脂溶性溶解剤、精製水、エタノール、グリセリンなどの多価アルコール系の水溶性溶解剤、pH調整剤などが添加されていてもよい。

【0018】また、テープ製剤、パッチ剤、パップ剤などの貼付剤に用いられる支持体としては、通常使用される支持体の何れもが使用可能であり、例えば、酢酸セルロース、エチルセルロース、ポリエチレンテレフタレート、可塑性酢酸ビニル-塩化ビニル共重合体、ナイロン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、可塑性ポリ塩化ビニル、ポリウレタン、ポリ塩化ビニリデン、アルミニウムなどの素材を単層シートまたは2層以上のシートの積層体としたものが好適に用いられる。なお、アルミニウム以外の素材は、織布や不織布としても使用される。

【0019】

【発明の効果】本発明の経皮吸収製剤は、皮膚粘膜表面に投与された場合、吸収促進剤による皮膚粘膜刺激性が軽微であり、製剤中に含有される薬物が、皮膚を介して、容易に吸収される。

【0020】

【実施例】以下、本発明の実施例を示し、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0021】実施例1（塩酸ベラパミル：テープ剤）
アクリル酸2-エチルヘキシル45重量部と、メタクリル酸2-エチルヘキシル55重量部とを共重合して得られた共重合体を固形分濃度として34重量%となるように酢酸エチルに溶解させ、基剤溶液を得た。この基剤溶液100重量部に塩酸ベラパミル4重量部と乳酸ラウリル2重量

6

部を添加し、ディソルバー中で十分に攪拌し、塩酸ベラパミルの微粒子が溶液中に均一に分散した分散液を得た。この分散液をポリエチレンテレフタレート製の剥離紙上に塗布し、これを60℃で30分間乾燥させて、薬物含有層を得た。この薬物含有層を16 μ mのポリエチレンテレフタレートフィルムに転写して、10重量%の塩酸ベラパミルと5重量%の乳酸ラウリルを含有する厚さ約80 μ mの薬物含有層が積層されたテープ製剤を得た。

【0022】実施例2（塩酸クロルブレンナリン：油性軟膏剤）

プロピレングリコール5重量部を60℃に加温し、塩酸クロルブレンナリン10重量部を加え一部を溶解させた。これに乳酸ミリスチル3重量部及びプラスチックベース・ハイドロフィリック（登録商標：日本スクイブ社製）82重量部をあらかじめ60℃に加温、混合したものを加え、攪拌しながら室温下冷却し、油性軟膏剤を得た。

【0023】実施例3（塩酸ニカルジピン：テープ剤）
スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体39重量部、アルコンP-100（登録商標：脂環族系石油樹脂）20重量部及び流動パラフィン15重量部を130℃で熔融し、これに塩酸ニカルジピン15重量部、乳酸ラウリル10重量部及びジブチルヒドロキシトルエン1重量部を加え、70℃に加温溶解した。得られた混合物を、ポリエチレンテレフタレート製の剥離紙上に塗布し、薬物含有層を得た。この薬物含有層を16 μ mのポリエチレンテレフタレートフィルムに転写して、テープ剤を得た。

【0024】実施例4（アジマリン：テープ剤）
アクリル酸2-エチルヘキシル45重量部と、メタクリル酸2-エチルヘキシル55重量部とを共重合して得られた共重合体を固形分濃度として34重量%となるように酢酸エチルに溶解させ、基剤溶液を得た。この基剤溶液100重量部にアジマリン4重量部と乳酸ミリスチル2重量部を添加し、ディソルバー中で十分に攪拌し、アジマリンの微粒子が溶液中に均一に分散した分散液を得た。この分散液を、ポリエチレンテレフタレート製の剥離紙上に塗布し、これを60℃で30分間乾燥させて、薬物含有層を得た。この薬物含有層を16 μ mのポリエチレンテレフタレートフィルムに転写して、10重量%のアジマリンと5重量%の乳酸ミリスチルを含有する厚さ約80 μ mの薬物含有層が積層されたテープ製剤を得た。

【0025】実施例5（ジアゼパム：テープ剤）

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体41重量部、アルコンP-100（登録商標：脂環族系石油樹脂）22重量部及び流動パラフィン16重量部を130℃で熔融し、これにジアゼパム10重量部、乳酸セチル10重量部及びジブチルヒドロキシトルエン1重量部を加え、70℃に加温溶解した。得られた混合物を、ポリエチレンテレフタレート製の剥離紙上に塗布し、薬物含有層を得た。この薬物含有層を16 μ mのポリエチレンテレフタレートフィルムに転写して、テープ剤を得た。

【0026】実施例6（ジクロフェナクNa：ゲル軟膏剤）

2.5重量部のカーボボール940（登録商標：グッドリッチ社製）をエチルパラベン0.05重量部とプロピルパラベン0.15重量部を溶解したプロピレングリコール15重量部に懸濁させ、これに攪拌下、57.35重量部の精製水を加え、均一なスラリーを調製した。別に15重量部のプロピレングリコールにジクロフェナクNa 5重量部、乳酸ラウリル5重量部を加え、加温溶解させた。先に調製したスラリーを攪拌しながらこの溶液に徐々に加えて均一なゲル軟膏剤を得た。

【0027】実施例7（塩酸シプロヘプタジン：クリーム剤）

スクワラン8重量部、ミリスチン酸イソプロピル4重量部、ステアリン酸4重量部、ステアリン酸モノグリセライド4重量部、ソルビタンモノパルミテート1.5重量部、ポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノステアレート1.5重量部及び乳酸ラウリル5重量部を70℃に加温して均一に溶解し、塩酸シプロヘプタジンを5重量部添加、攪拌して均質にした。別に60℃に加温したプロピレングリコール5重量部、防腐剤であるメチルパラベンとエチルパラベンを各々0.05重量部及び精製水61.9重量部を徐々に加え、攪拌しながら約30℃に冷却し、O/W型クリーム剤を得た。

【0028】実施例8（d-マレイン酸クロルフェニラミン：油性軟膏剤）

プロピレングリコール5重量部を60℃に加温し、d-マレイン酸クロルフェニラミン5重量部を加え一部を溶解させた。これに乳酸ミリスチル3重量部及びアラスチベース・ハイドロフィリック（登録商標：日本スクイブ社製）87重量部をあらかじめ60℃に加温、混合したものを加え、攪拌しながら室温下冷却し、油性軟膏剤を得た。

【0029】実施例9（フマル酸クレマスチン：ゲル軟膏剤）

2.5重量部のカーボボール940（登録商標：グッドリッチ社製）をエチルパラベン0.05重量部とプロピルパラベン0.15重量部を溶解したプロピレングリコール15重量部に懸濁させ、これに攪拌下、57.35重量部の精製水を加え、均一なスラリーを調製した。別に15重量部のプロピレングリコールにフマル酸クレマスチン5重量部、乳酸ラウリル5重量部を加え、加温溶解させた。先に調製したスラリーを攪拌しながらこの溶液に徐々に加えて、均質なゲル軟膏剤を得た。

【0030】実施例10（カプトプリル：テープ剤）

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体39重量部、アルコンP-100（登録商標：脂環族系石油樹脂）20重量部及び流動パラフィン10重量部を130℃で熔融し、これにカプトプリル20重量部、乳酸ラウリル10重量部及びジブチルヒドロキシトルエン1重量部を加え、70℃に加温溶解した。得られた混合物を、ポリエチレンテレフ

タレート製の剥離紙上に塗布し、薬物含有層を得た。この薬物含有層を16μmのポリエチレンテレフタレートフィルムに転写して、テープ剤を得た。

【0031】実施例11（アテノロール：テープ剤）

アクリル酸2-エチルヘキシル45重量部と、メタクリル酸2-エチルヘキシル55重量部とを共重合して得られた共重合体を固形分濃度として34重量%となるように酢酸エチルに溶解させ、基剤溶液を得た。この基剤溶液100重量部にアテノロール4重量部と乳酸ミリスチル2重量部を添加し、ディソルバー中で十分に攪拌し、アテノロールの微粒子が溶液中に均一に分散した分散液を得た。この分散液を、ポリエチレンテレフタレート製の剥離紙上に塗布し、これを60℃で30分間乾燥させて、薬物含有層を得た。この薬物含有層を16μmのポリエチレンテレフタレートフィルムに転写して、10重量%のアテノロールと5重量%の乳酸ミリスチルを含有する厚さ約80μmの薬物含有層が積層されたテープ製剤を得た。

【0032】実施例12（リドカイン：ゲル軟膏剤）

2.5重量部のカーボボール940（登録商標：グッドリッチ社製）をエチルパラベン0.05重量部とプロピルパラベン0.15重量部を溶解したプロピレングリコール15重量部に懸濁させ、これに攪拌下、59.35重量部の精製水を加え、均一なスラリーを調製した。別に15重量部のプロピレングリコールにリドカイン5重量部、乳酸セチル3重量部を加え、加温溶解させた。先に調製したスラリーを攪拌しながらこの溶液に徐々に加えて、均質なゲル軟膏剤を得た。

【0033】実施例13（塩酸ラニチジン：テープ剤）

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体41重量部、アルコンP-100（登録商標：脂環族系石油樹脂）22重量部及び流動パラフィン16重量部を130℃で熔融し、これに塩酸ラニチジン10重量部、乳酸ミリスチル10重量部及びジブチルヒドロキシトルエン1重量部を加え、70℃に加温溶解した。得られた混合物を、ポリエチレンテレフタレート製の剥離紙上に塗布し、薬物含有層を得た。この薬物含有層を16μmのポリエチレンテレフタレートフィルムに転写して、テープ剤を得た。

【0034】実施例14（塩酸イナベリゾン：テープ剤）

アクリル酸2-エチルヘキシル45重量部と、メタクリル酸2-エチルヘキシル55重量部とを共重合して得られた共重合体を固形分濃度として32重量%となるように酢酸エチルに溶解させ、基剤溶液を得た。この基剤溶液100重量部に塩酸イナベリゾン6重量部と乳酸ミリスチル2重量部を添加し、ディソルバー中で十分に攪拌し、塩酸イナベリゾンの微粒子が溶液中に均一に分散した分散液を得た。この分散液を、ポリエチレンテレフタレート製の剥離紙上に塗布し、これを60℃で30分間乾燥させて、薬物含有層を得た。この薬物含有層を16μmのポリエチレンテレフタレートフィルムに転写して、15重量%の塩酸イナベリゾンと5重量%の乳酸ミリスチルを含有する

厚さ約80 μ mの薬物含有層が積層されたテープ製剤を得た。

【0035】実施例15 ((R)-(-)-2-フル-3-ピロリノ-1-(4-トリフルオロメチル)-1-アポパル酸塩 (以下、MPFPと略記する): テープ剤)

アクリル酸2-エチルヘキシル45重量部と、メタクリル酸2-エチルヘキシル55重量部とを共重合して得られた共重合体を固形分濃度として34重量%となるように酢酸エチルに溶解させ、基剤溶液を得た。この基剤溶液100重量部にMPFPを4重量部と乳酸ラウリル2重量部を添加し、ディソルバー中で十分に攪拌し、MPFPの微粒子が溶液中に均一に分散した分散液を得た。この分散液を、ポリエチレンテレフタレート製の剥離紙上に塗布し、これを60℃で30分間乾燥させて、薬物含有層を得た。この薬物含有層を16 μ mのポリエチレンテレフタレートフィルムに転写して、10重量%のMPFPと5重量%の乳酸ラウリルを含有する厚さ約80 μ mの薬物含有層が積層されたテープ製剤を得た。

【0036】実施例16 (ニフェジピン: テープ剤)

アクリル酸2-エチルヘキシル45重量部と、メタクリル酸2-エチルヘキシル55重量部とを共重合して得られた共重合体を固形分濃度として34重量%となるように酢酸エチルに溶解させ、基剤溶液を得た。この基剤溶液100重量部にニフェジピンを4重量部と乳酸ミリスチル2重量部を添加し、ディソルバー中で十分に攪拌し、ニフェジピンの微粒子が溶液中に均一に分散した分散液を得た。この分散液を、ポリエチレンテレフタレート製の剥離紙上に塗布し、これを60℃で30分間乾燥させて、薬物含有層を得た。この薬物含有層を16 μ mのポリエチレンテレフタレートフィルムに転写して、10重量%のニフェジピンと5重量%の乳酸ミリスチルを含有する厚さ約80 μ mの薬物含有層が積層されたテープ製剤を得た。

【0037】実施例17 (塩酸ジルチアゼム: テープ剤)

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体39重量部、アルコンP-100 (登録商標: 脂環族系石油樹脂) 20重量部及び流動パラフィン15重量部を130℃で熔融し、これに塩酸ジルチアゼム15重量部、乳酸ラウリル10重量部及びジブチルヒドロキシトルエン1重量部を加え、70℃に加温溶解した。得られた混合物を、ポリエチレンテレフタレート製の剥離紙上に塗布し、薬物含有層を得た。この薬物含有層を16 μ mのポリエチレンテレフタレートフィルムに転写して、テープ剤を得た。

【0038】実施例18 (フロセミド: テープ剤)

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体37重量部、アルコンP-100 (登録商標: 脂環族系石油樹脂) 20重量部及び流動パラフィン15重量部を130℃で熔融し、これにフロセミド17重量部、乳酸セチル10重量部及びジブチルヒドロキシトルエン1重量部を加え、70℃に加温溶解した。得られた混合物を、ポリエチレンテレフタレート製の剥離紙上に塗布し、薬物含有層を得た。この薬

物含有層を16 μ mのポリエチレンテレフタレートフィルムに転写して、テープ剤を得た。

【0039】実施例19 (ビンドロール: テープ剤)

アクリル酸2-エチルヘキシル45重量部と、メタクリル酸2-エチルヘキシル55重量部とを共重合して得られた共重合体を固形分濃度として34重量%となるように酢酸エチルに溶解させ、基剤溶液を得た。この基剤溶液100重量部にビンドロール4重量部と乳酸ミリスチル2重量部を添加し、ディソルバー中で十分に攪拌し、ビンドロールの微粒子が溶液中に均一に分散した分散液を得た。この分散液を、ポリエチレンテレフタレート製の剥離紙上に塗布し、これを60℃で30分間乾燥させて、薬物含有層を得た。この薬物含有層を16 μ mのポリエチレンテレフタレートフィルムに転写して、10重量%のビンドロールと5重量%の乳酸ミリスチルを含有する厚さ約80 μ mの薬物含有層が積層されたテープ製剤を得た。

【0040】実施例20 (バルプロ酸Na: テープ剤)

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体39重量部、アルコンP-100 (登録商標: 脂環族系石油樹脂) 20重量部及び流動パラフィン15重量部を130℃で熔融し、これにバルプロ酸Na15重量部、乳酸ラウリル10重量部及びジブチルヒドロキシトルエン1重量部を加え、70℃に加温溶解した。得られた混合物を、ポリエチレンテレフタレート製の剥離紙上に塗布し、薬物含有層を得た。この薬物含有層を16 μ mのポリエチレンテレフタレートフィルムに転写して、テープ剤を得た。

【0041】次に、炭素数12~18の脂肪族アルコールの乳酸エステル、各薬物の皮膚透過性に及ぼす効果を示す実験例を以下に示す。

【0042】実験例

<試験試料の調製>

・試験試料1-1 (本発明試料1-1: 塩酸ベラパミル)

乳酸ラウリル10重量%含有するプロピレングリコール溶液を基剤とし、塩酸ベラパミルが20重量%となるように調製した。

【0043】・試験試料1-2 (本発明試料1-2: 塩酸ベラパミル)

乳酸ミリスチル10重量%含有するプロピレングリコール溶液を基剤とし、塩酸ベラパミルが20重量%となるように調製した。

【0044】・試験試料1-3 (本発明試料1-3: 塩酸ベラパミル)

乳酸セチル10重量%含有するプロピレングリコール溶液を基剤とし、塩酸ベラパミルが20重量%となるように調製した。

【0045】・試験試料1-4 (比較試料1: 塩酸ベラパミル)

プロピレングリコール溶液を基剤とし、塩酸ベラパミルが20重量%となるように調製した。

【0046】・試験試料2-1 (本発明試料2-1: 塩酸クロ

ルブレナリン)

乳酸ラウリル10重量%含有するアロピレングリコール溶液を基剤とし、塩酸クロルブレナリンが20重量%となるように調製した。

【0047】・試験試料2-2 (本発明試料2-2: 塩酸クロルブレナリン)

乳酸ミリスチル10重量%含有するアロピレングリコール溶液を基剤とし、塩酸クロルブレナリンが20重量%となるように調製した。

【0048】・試験試料2-3 (本発明試料2-3: 塩酸クロルブレナリン)

乳酸セチル10重量%含有するアロピレングリコール溶液を基剤とし、塩酸クロルブレナリンが20重量%となるように調製した。

【0049】・試験試料2-4 (比較試料2: 塩酸クロルブレナリン)

アロピレングリコール溶液を基剤とし、塩酸クロルブレナリンが20重量%となるように調製した。

【0050】・試験試料3-1 (本発明試料3-1: ニフェジピン)

乳酸ラウリル10重量%含有するアロピレングリコール溶液を基剤とし、ニフェジピンが10重量%となるように調製した。

【0051】・試験試料3-2 (本発明試料3-2: ニフェジピン)

乳酸ミリスチル10重量%含有するアロピレングリコール溶液を基剤とし、ニフェジピンが10重量%となるように調製した。

【0052】・試験試料3-3 (本発明試料3-3: ニフェジピン)

乳酸セチル10重量%含有するアロピレングリコール溶液を基剤とし、ニフェジピンが10重量%となるように調製した。

【0053】・試験試料3-4 (比較試料3: ニフェジピン)

アロピレングリコール溶液を基剤とし、ニフェジピンが10重量%となるように調製した。

【0054】・試験試料4-1 (本発明試料4-1: 塩酸ニカルジピン)

乳酸ラウリル10重量%含有するアロピレングリコール溶液を基剤とし、塩酸ニカルジピンが10重量%となるように調製した。

【0055】・試験試料4-2 (本発明試料4-2: 塩酸ニカルジピン)

乳酸ミリスチル10重量%含有するアロピレングリコール溶液を基剤とし、塩酸ニカルジピンが10重量%となるように調製した。

【0056】・試験試料4-3 (本発明試料4-3: 塩酸ニカルジピン)

乳酸セチル10重量%含有するアロピレングリコール溶液

を基剤とし、塩酸ニカルジピンが10重量%となるように調製した。

【0057】・試験試料4-4 (比較試料4: 塩酸ニカルジピン)

アロピレングリコール溶液を基剤とし、塩酸ニカルジピンが10重量%となるように調製した。

【0058】・試験試料5-1 (本発明試料5-1: 塩酸ジルチアゼム)

乳酸ラウリル10重量%含有するアロピレングリコール溶液を基剤とし、塩酸ジルチアゼムが10重量%となるように調製した。

【0059】・試験試料5-2 (本発明試料5-2: 塩酸ジルチアゼム)

乳酸ミリスチル10重量%含有するアロピレングリコール溶液を基剤とし、塩酸ジルチアゼムが10重量%となるように調製した。

【0060】・試験試料5-3 (本発明試料5-3: 塩酸ジルチアゼム)

乳酸セチル10重量%含有するアロピレングリコール溶液を基剤とし、塩酸ジルチアゼムが10重量%となるように調製した。

【0061】・試験試料5-4 (比較試料5: 塩酸ジルチアゼム)

アロピレングリコール溶液を基剤とし、塩酸ジルチアゼムが10重量%となるように調製した。

【0062】・試験試料6-1 (本発明試料6-1: アジマリン)

乳酸ラウリル10重量%含有するアロピレングリコール溶液を基剤とし、アジマリンが10重量%となるように調製した。

【0063】・試験試料6-2 (本発明試料6-2: アジマリン)

乳酸ミリスチル10重量%含有するアロピレングリコール溶液を基剤とし、アジマリンが10重量%となるように調製した。

【0064】・試験試料6-3 (本発明試料6-3: アジマリン)

乳酸セチル10重量%含有するアロピレングリコール溶液を基剤とし、アジマリンが10重量%となるように調製した。

【0065】・試験試料6-4 (比較試料6: アジマリン)

アロピレングリコール溶液を基剤とし、アジマリンが10重量%となるように調製した。

【0066】・試験試料7-1 (本発明試料7-1: ビンドロール)

乳酸ラウリル10重量%含有するアロピレングリコール溶液を基剤とし、ビンドロールが10重量%となるように調製した。

【0067】・試験試料7-2 (本発明試料7-2: ビンドロール)

乳酸ミリスチル10重量%含有するアロピレングリコール溶液を基剤とし、ビンドロールが10重量%となるように調製した。

【0068】・試験試料7-3（本発明試料7-3：ビンドロール）

乳酸セチル10重量%含有するアロピレングリコール溶液を基剤とし、ビンドロールが10重量%となるように調製した。

【0069】・試験試料7-4（比較試料7：ビンドロール）

アロピレングリコール溶液を基剤とし、ビンドロールが10重量%となるように調製した。

【0070】・試験試料8-1（本発明試料8-1：ジアゼバム）

乳酸ラウリル10重量%含有するアロピレングリコール溶液を基剤とし、ジアゼバムが10重量%となるように調製した。

【0071】・試験試料8-2（本発明試料8-2：ジアゼバム）

乳酸ミリスチル10重量%含有するアロピレングリコール溶液を基剤とし、ジアゼバムが10重量%となるように調製した。

【0072】・試験試料8-3（本発明試料8-3：ジアゼバム）

乳酸セチル10重量%含有するアロピレングリコール溶液を基剤とし、ジアゼバムが10重量%となるように調製した。

【0073】・試験試料8-4（比較試料8：ジアゼバム）
アロピレングリコール溶液を基剤とし、ジアゼバムが10重量%となるように調製した。

【0074】・試験試料9-1（本発明試料9-1：バルプロ酸Na）

乳酸ラウリル10重量%含有するアロピレングリコール溶液を基剤とし、バルプロ酸Naが20重量%となるように調製した。

【0075】・試験試料9-2（本発明試料9-2：バルプロ酸Na）

乳酸ミリスチル10重量%含有するアロピレングリコール溶液を基剤とし、バルプロ酸Naが20重量%となるように調製した。

【0076】・試験試料9-3（本発明試料9-3：バルプロ酸Na）

乳酸セチル10重量%含有するアロピレングリコール溶液を基剤とし、バルプロ酸Naが20重量%となるように調製した。

【0077】・試験試料9-4（比較試料9：バルプロ酸Na）

アロピレングリコール溶液を基剤とし、バルプロ酸Naが20重量%となるように調製した。

【0078】・試験試料10-1（本発明試料10-1：ジクロ

フェナックNa）

乳酸ラウリル10重量%含有するアロピレングリコール溶液を基剤とし、ジクロフェナックNaが20重量%となるように調製した。

【0079】・試験試料10-2（本発明試料10-2：ジクロフェナックNa）

乳酸ミリスチル10重量%含有するアロピレングリコール溶液を基剤とし、ジクロフェナックNaが20重量%となるように調製した。

10 【0080】・試験試料10-3（本発明試料10-3：ジクロフェナックNa）

乳酸セチル10重量%含有するアロピレングリコール溶液を基剤とし、ジクロフェナックNaが20重量%となるように調製した。

【0081】・試験試料10-4（比較試料10：ジクロフェナックNa）

アロピレングリコール溶液を基剤とし、ジクロフェナックNaが20重量%となるように調製した。

20 【0082】・試験試料11-1（本発明試料11-1：フロセミド）

乳酸ラウリル10重量%含有するアロピレングリコール溶液を基剤とし、フロセミドが10重量%となるように調製した。

【0083】・試験試料11-2（本発明試料11-2：フロセミド）

乳酸ミリスチル10重量%含有するアロピレングリコール溶液を基剤とし、フロセミドが10重量%となるように調製した。

30 【0084】・試験試料11-3（本発明試料11-3：フロセミド）

乳酸セチル10重量%含有するアロピレングリコール溶液を基剤とし、フロセミドが10重量%となるように調製した。

【0085】・試験試料11-4（比較試料11：フロセミド）

アロピレングリコールを基剤とし、フロセミドが10重量%となるように調製した。

【0086】・試験試料12-1（本発明試料12-1：塩酸シプロヘプタジン）

40 乳酸ラウリル10重量%含有するアロピレングリコール溶液を基剤とし、塩酸シプロヘプタジンが10重量%となるように調製した。

【0087】・試験試料12-2（本発明試料12-2：塩酸シプロヘプタジン）

乳酸ミリスチル10重量%含有するアロピレングリコール溶液を基剤とし、塩酸シプロヘプタジンが10重量%となるように調製した。

【0088】・試験試料12-3（本発明試料12-3：塩酸シプロヘプタジン）

50 乳酸セチル10重量%含有するアロピレングリコール溶液

を基剤とし、塩酸シプロヘアタジンが10重量%となるように調製した。

【0089】・試験試料12-4 (比較試料12: 塩酸シプロヘアタジン)

プロピレングリコールを基剤とし、塩酸シプロヘアタジンが10重量%となるように調製した。

【0090】・試験試料13-1 (本発明試料13-1: d-マレイン酸クロルフェニラミン)

乳酸ラウリル10重量%含有するプロピレングリコール溶液を基剤とし、d-マレイン酸クロルフェニラミンが10重量%となるように調製した。

【0091】・試験試料13-2 (本発明試料13-2: d-マレイン酸クロルフェニラミン)

乳酸ミリスチル10重量%含有するプロピレングリコール溶液を基剤とし、d-マレイン酸クロルフェニラミンが10重量%となるように調製した。

【0092】・試験試料13-3 (本発明試料13-3: d-マレイン酸クロルフェニラミン)

乳酸セチル10重量%含有するプロピレングリコール溶液を基剤とし、d-マレイン酸クロルフェニラミンが10重量%となるように調製した。

【0093】・試験試料13-4 (比較試料13: d-マレイン酸クロルフェニラミン)

プロピレングリコールを基剤とし、d-マレイン酸クロルフェニラミンが10重量%となるように調製した。

【0094】・試験試料14-1 (本発明試料14-1: フマル酸クレマスチン)

乳酸ラウリル10重量%含有するプロピレングリコール溶液を基剤とし、フマル酸クレマスチンが10重量%となるように調製した。

【0095】・試験試料14-2 (本発明試料14-2: フマル酸クレマスチン)

乳酸ミリスチル10重量%含有するプロピレングリコール溶液を基剤とし、フマル酸クレマスチンが10重量%となるように調製した。

【0096】・試験試料14-3 (本発明試料14-3: フマル酸クレマスチン)

乳酸セチル10重量%含有するプロピレングリコール溶液を基剤とし、フマル酸クレマスチンが10重量%となるように調製した。

【0097】・試験試料14-4 (比較試料14: フマル酸クレマスチン)

プロピレングリコールを基剤とし、フマル酸クレマスチンが10重量%となるように調製した。

【0098】・試験試料15-1 (本発明試料15-1: カプトプリル)

乳酸ラウリル10重量%含有するプロピレングリコール溶液を基剤とし、カプトプリルが20重量%となるように調製した。

【0099】・試験試料15-2 (本発明試料15-2: カプト

プリル)

乳酸ミリスチル10重量%含有するプロピレングリコール溶液を基剤とし、カプトプリルが20重量%となるように調製した。

【0100】・試験試料15-3 (本発明試料15-3: カプトプリル)

乳酸セチル10重量%含有するプロピレングリコール溶液を基剤とし、カプトプリルが20重量%となるように調製した。

【0101】・試験試料15-4 (比較試料15: カプトプリル)

プロピレングリコールを基剤とし、カプトプリルが20重量%となるように調製した。

【0102】・試験試料16-1 (本発明試料16-1: アテノロール)

乳酸ラウリル10重量%含有するプロピレングリコール溶液を基剤とし、アテノロールが20重量%となるように調製した。

【0103】・試験試料16-2 (本発明試料16-2: アテノロール)

乳酸ミリスチル10重量%含有するプロピレングリコール溶液を基剤とし、アテノロールが20重量%となるように調製した。

【0104】・試験試料16-3 (本発明試料16-3: アテノロール)

乳酸セチル10重量%含有するプロピレングリコール溶液を基剤とし、アテノロールが20重量%となるように調製した。

【0105】・試験試料16-4 (比較試料16: アテノロール)

プロピレングリコールを基剤とし、アテノロールが20重量%となるように調製した。

【0106】・試験試料17-1 (本発明試料17-1: リドカイン)

乳酸ラウリル10重量%含有するプロピレングリコール溶液を基剤とし、リドカインが20重量%となるように調製した。

【0107】・試験試料17-2 (本発明試料17-2: リドカイン)

40 乳酸ミリスチル10重量%含有するプロピレングリコール溶液を基剤とし、リドカインが20重量%となるように調製した。

【0108】・試験試料17-3 (本発明試料17-3: リドカイン)

乳酸セチル10重量%含有するプロピレングリコール溶液を基剤とし、リドカインが20重量%となるように調製した。

【0109】・試験試料17-4 (比較試料17: リドカイン)

50 プロピレングリコールを基剤とし、リドカインが20重量

%となるように調製した。

【0110】・試験試料18-1(本発明試料18-1: 塩酸ラニチジン)

乳酸ラウリル10重量%含有するアロピレングリコール溶液を基剤とし、塩酸ラニチジンが20重量%となるように調製した。

【0111】・試験試料18-2(本発明試料18-2: 塩酸ラニチジン)

乳酸ミリスチル10重量%含有するアロピレングリコール溶液を基剤とし、塩酸ラニチジンが20重量%となるように調製した。

【0112】・試験試料18-3(本発明試料18-3: 塩酸ラニチジン)

乳酸セチル10重量%含有するアロピレングリコール溶液を基剤とし、塩酸ラニチジンが20重量%となるように調製した。

【0113】・試験試料18-4(比較試料18: 塩酸ラニチジン)

アロピレングリコールを基剤とし、塩酸ラニチジンが20重量%となるように調製した。

【0114】・試験試料19-1(本発明試料19-1: 塩酸イナベリゾン)

乳酸ラウリル10重量%含有するアロピレングリコール溶液を基剤とし、塩酸イナベリゾンが20重量%となるように調製した。

【0115】・試験試料19-2(本発明試料19-2: 塩酸イナベリゾン)

乳酸ミリスチル10重量%含有するアロピレングリコール溶液を基剤とし、塩酸イナベリゾンが20重量%となるように調製した。

【0116】・試験試料19-3(本発明試料19-3: 塩酸イナベリゾン)

乳酸セチル10重量%含有するアロピレングリコール溶液を基剤とし、塩酸イナベリゾンが20重量%となるように調製した。

【0117】・試験試料19-4(比較試料19: 塩酸イナベリゾン)

アロピレングリコールを基剤とし、塩酸イナベリゾンが20重量%となるように調製した。

【0118】・試験試料20-1(本発明試料20-1: MPFP P)

乳酸ラウリル10重量%含有するアロピレングリコール溶液を基剤とし、MPFPが10重量%となるように調製した。

【0119】・試験試料20-2(本発明試料20-2: MPFP P)

乳酸ミリスチル10重量%含有するアロピレングリコール溶液を基剤とし、MPFPが10重量%となるように調製した。

【0120】・試験試料20-3(本発明試料20-3: MPFP

P)

乳酸セチル10重量%含有するアロピレングリコール溶液を基剤とし、MPFPが10重量%となるように調製した。

【0121】・試験試料20-4(比較試料20: MPFP)

アロピレングリコールを基剤とし、MPFPが10重量%となるように調製した。

【0122】<in vitro皮膚透過性試験>WBN系ヘアレスラット(8~9週令: 体重約180g)の腹部摘出皮膚を用いて行った。透過面積1.0cm²の2-チャンバー拡散セルを32±2℃の恒温とし、ヘアレスラット腹部摘出皮膚を固定し、皮膚表面側であるドナーサイドに試験試料2.5mlを入れ、皮膚裏側であるレセプターサイドに、レセプター液として30~50%ポリエチレングリコール400の水溶液あるいは30~40%ポリエチレングリコール400のリン酸緩衝液2.5mlを入れ、レセプターサイドへの各々の薬物の移行量(mg/cm²又はμg/cm²)を、経時的に1.0mlサンプリングして、HPLCにより測定した。

【0123】なお、比較試料は、基剤であるアロピレングリコールに、乳酸エステル類を添加せず、発明試料と同量の各薬物を添加したものを用いた。

【0124】図1~20は、上記本発明の実験例におけるインビトロ(in vitro)皮膚透過性試験で得られた、各薬物の皮膚透過量の時間的推移を示したものであり、縦軸は薬物の移行量(mg/cm²又はμg/cm²)、横軸は経過時間(時間)である。また、それぞれの試験は3回づつ行い、各図中には、その平均値と標準誤差を示した。

上記図1~20から明らかなように、炭素数12~18の脂肪族アルコールの乳酸エステルを配合したものの薬物の皮膚透過量は、配合しなかったものに比較して、数倍~数百万倍と増加し、皮膚透過性が著しく改善された。従って、炭素数12~18の脂肪族アルコールの乳酸エステルは、薬物の経皮吸収促進剤として有用であることが判明した。

【図面の簡単な説明】

【図1】 塩酸ベラパミルの試験試料1-1,1-2,1-3,1-4の、インビトロヘアレスラット皮膚透過実験の結果を示すグラフである。

【図2】 塩酸クロルブレンナリンの試験試料2-1,2-2,2-3,2-4の、インビトロヘアレスラット皮膚透過実験の結果を示すグラフである。

【図3】 ニフェジピンの試験試料3-1,3-2,3-3,3-4の、インビトロヘアレスラット皮膚透過実験の結果を示すグラフである。

【図4】 塩酸ニカルジピンの試験試料4-1,4-2,4-3,4-4の、インビトロヘアレスラット皮膚透過実験の結果を示すグラフである。

【図5】 塩酸ジルチアゼムの試験試料5-1,5-2,5-3,5-4の、インビトロヘアレスラット皮膚透過実験の結果を示すグラフである。

【図6】 アジマリンの試験試料6-1,6-2,6-3,6-4の、

19

インビトロヘアレスラット皮膚透過実験の結果を示すグラフである。

【図7】 ビンドロールの試験試料8-1,8-2,8-3,8-4の、インビトロヘアレスラット皮膚透過実験の結果を示すグラフである。

【図8】 ジアゼパムの試験試料8-1,8-2,8-3,8-4の、インビトロヘアレスラット皮膚透過実験の結果を示すグラフである。

【図9】 バルプロ酸Naの試験試料9-1,9-2,9-3,9-4のインビトロヘアレスラット皮膚透過実験の結果を示すグラフである。

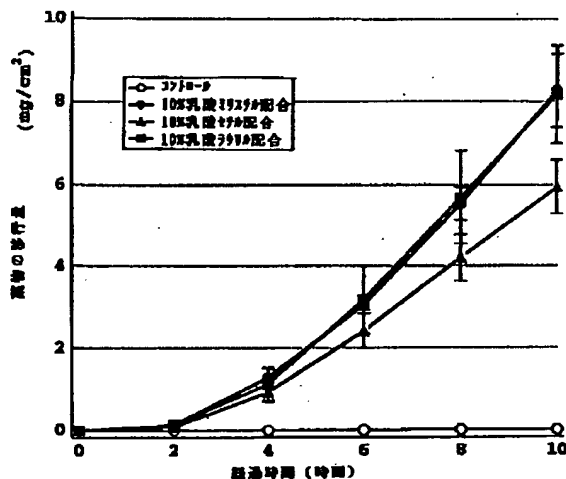
【図10】 ジクロフェナクNaの試験試料10-1,10-2,10-3,10-4の、インビトロヘアレスラット皮膚透過実験の結果を示すグラフである。

【図11】 フロセミドの試験試料11-1,11-2,11-3,11-4の、インビトロヘアレスラット皮膚透過実験の結果を示すグラフである。

【図12】 塩酸シプロヘアタジンの試験試料12-1,12-2,12-3,12-4の、インビトロヘアレスラット皮膚透過実験の結果を示すグラフである。

【図13】 d-マレイン酸クロルフェニラミンの試験試料13-1,13-2,13-3,13-4の、インビトロヘアレスラ

【図1】



20

ット皮膚透過実験の結果を示すグラフである。

【図14】 フマル酸クレマスチンの試験試料14-1,14-2,14-3,14-4の、インビトロヘアレスラット皮膚透過実験の結果を示すグラフである。

【図15】 カプトプリルの試験試料15-1,15-2,15-3,15-4の、インビトロヘアレスラット皮膚透過実験の結果を示すグラフである。

【図16】 アテノロールの試験試料16-1,16-2,16-3,16-4の、インビトロヘアレスラット皮膚透過実験の結果を示すグラフである。

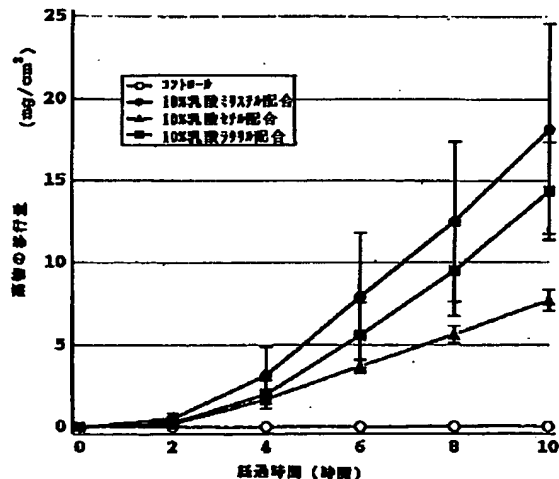
【図17】 リドカインの試験試料17-1,17-2,17-3,17-4の、インビトロヘアレスラット皮膚透過実験の結果を示すグラフである。

【図18】 塩酸ラニチジンの試験試料18-1,18-2,18-3,18-4の、インビトロヘアレスラット皮膚透過実験の結果を示すグラフである。

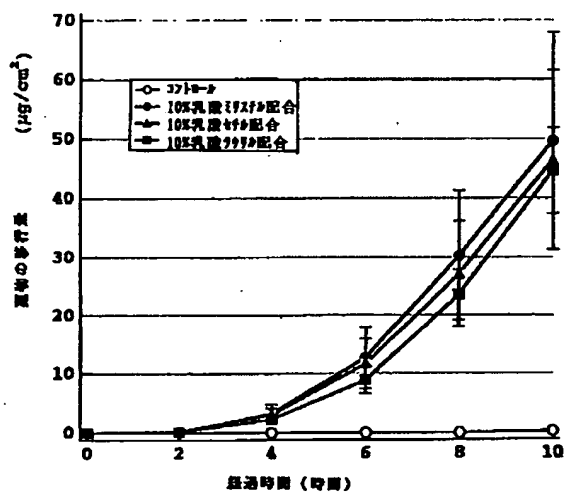
【図19】 塩酸イナベリゾンの試験試料19-1,19-2,19-3,19-4の、インビトロヘアレスラット皮膚透過実験の結果を示すグラフである。

20 【図20】 MPFPPの試験試料20-1,20-2,20-3,20-4の、インビトロヘアレスラット皮膚透過実験の結果を示すグラフである。

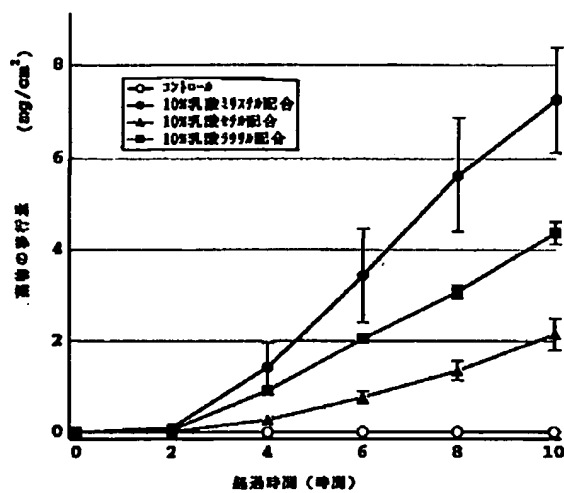
【図2】



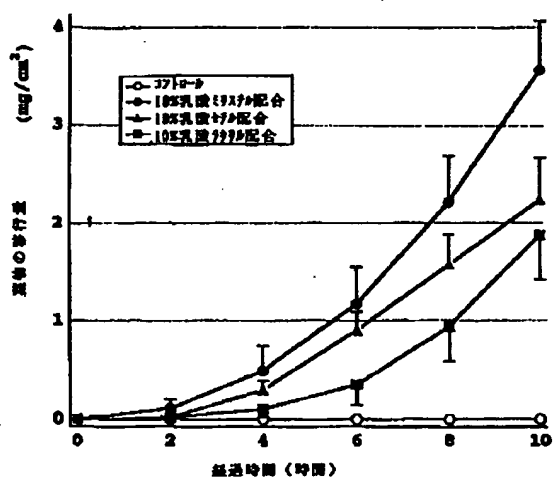
【図3】



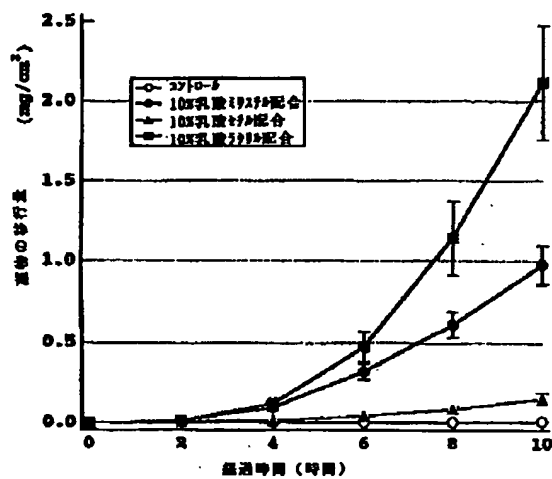
【図4】



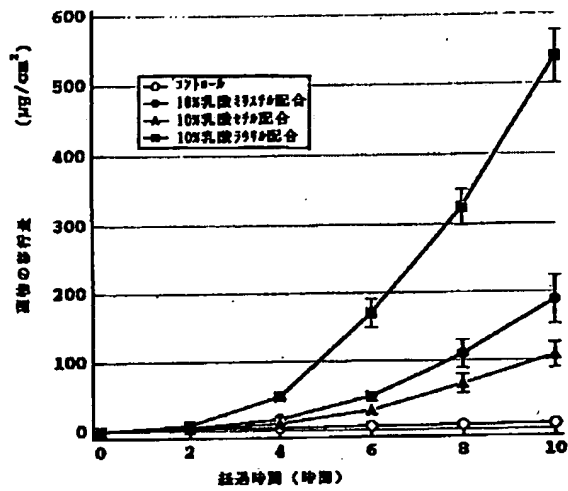
【図5】



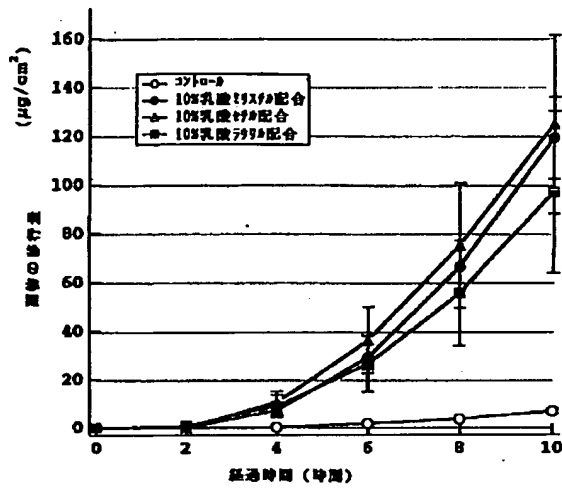
【図6】



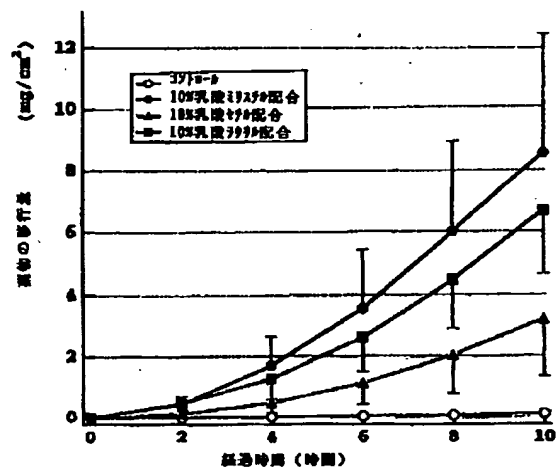
【図7】



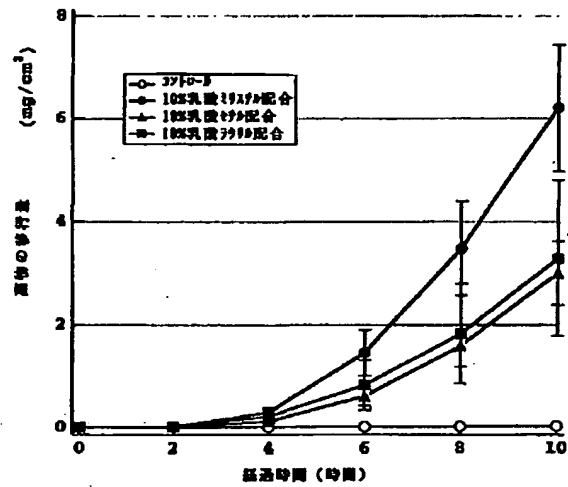
【図8】



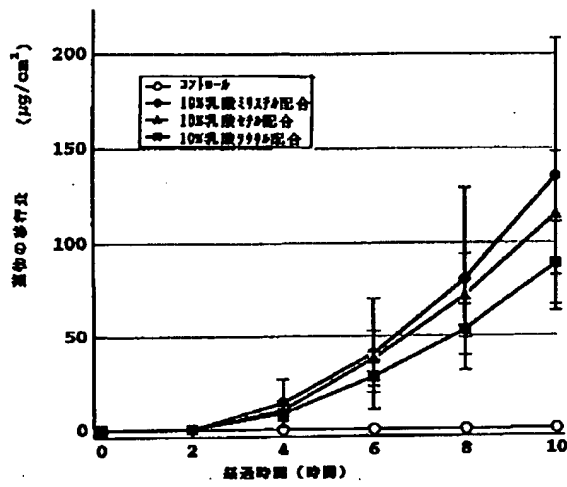
【図9】



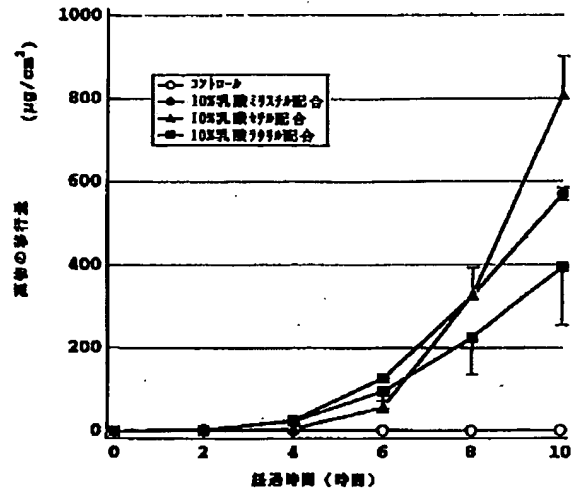
【図10】



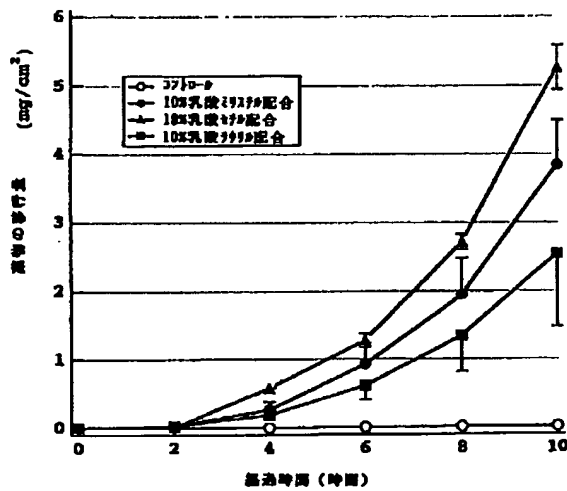
【図11】



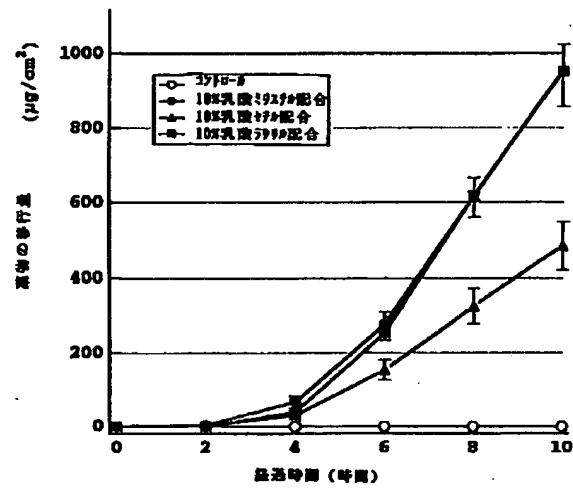
【図12】



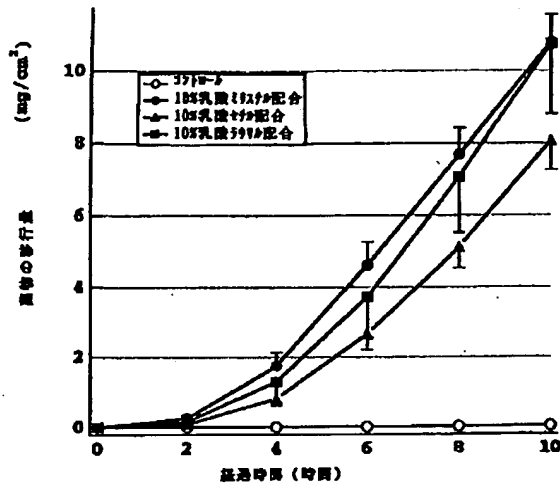
【図13】



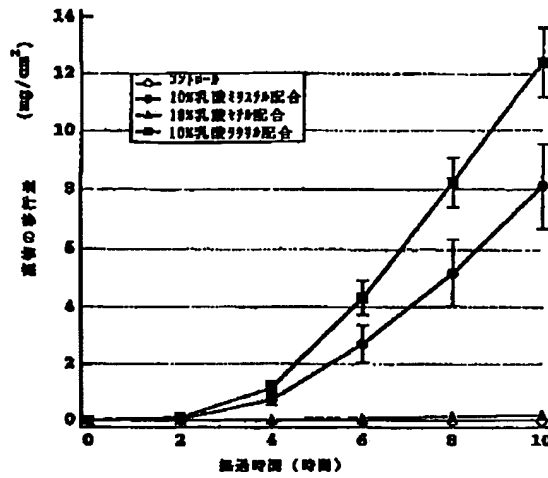
【図14】



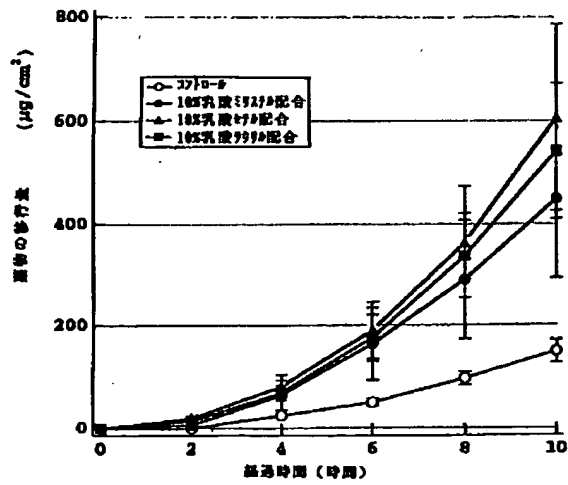
【図15】



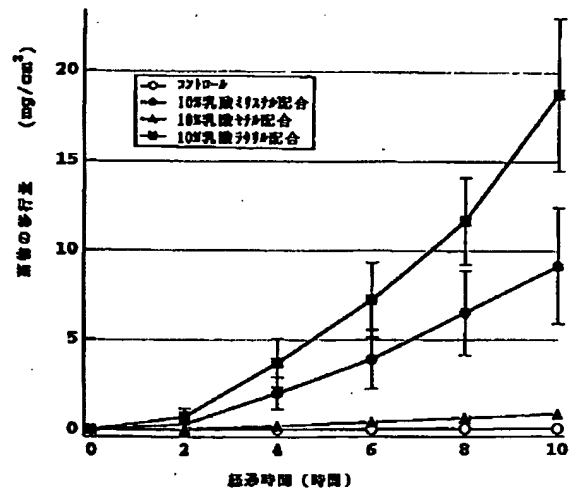
【図16】



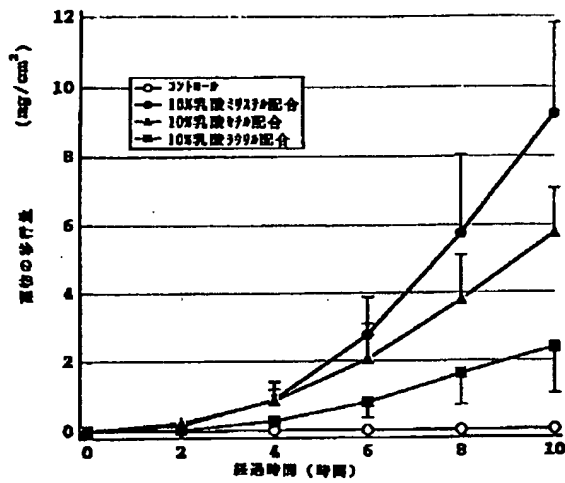
【図17】



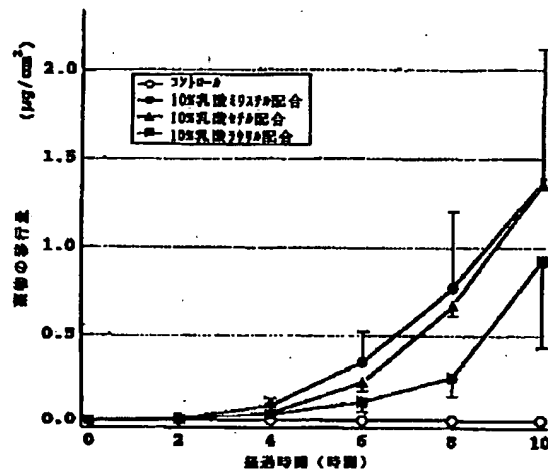
【図18】



【図19】



【図20】



フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁶		識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K	31/19	ABE			
	31/275	ABQ	9454-4C		
	31/34	ACX	9454-4C		
	31/40		9454-4C		
	31/44	ABR	9454-4C		
	31/445	ABU	9454-4C		
		AEM			
	31/55	AAE	9454-4C		

(72)発明者 金井 武夫
茨城県鹿島郡鹿島町宮中4680-103

(72)発明者 田中 悟
埼玉県本庄市本庄2-3-63 ベルメゾン
203号

(72)発明者 笠井 正義
埼玉県本庄市前原2-7-32